

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Vendredi 19 Juillet 1907, à 1 heure

PAR

M. RISACHER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

Du Thymol Camphré

Comme agent de fonte des Fongosités Tuberculeuses

Président : M. RECLUS, professeur

Juges { MM. PINARD, professeur
MAUCLAIRE, agrégé
WALLICH, agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

BONVALOT-JOUVE

15, RUE RACINE, 15

1907

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907

THÈSE

N°

431

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Vendredi 19 Juillet 1907, à 1 heure

PAR

M. RISACHER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

Du Thymol Camphré

Comme agent de fonte des Fongosités Tuberculeuses

Président : M. RECLUS, professeur

Juges { MM. PINARD, professeur
MAUCLAIRE, agrégé
WALLICH, agrégé



Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

BONVALOT-JOUVE

15, RUE RACINE, 15

1907

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. DEBOVE
Professeurs		MM.
Anatomie		POIRIER
Physiologie		CH. RICHET
Physique médicale		GARIEL
Chimie organique et Chimie générale		GAUTIER
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD
Pathologie médicale	}	HUTINEL
		BRISSAUD
Pathologie chirurgicale		LANNELONGUE
Anatomie pathologique		CORNIL
Histologie		MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils		SEGOND
Pharmacologie et matière médicale		POUCHET
Thérapeutique		GILBERT
Hygiène		CHANTEMESSE
Médecine légale		THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie		DEJERINE
Pathologie expérimentale et comparée		ROGER
Clinique médicale	}	HAYEM
		DIEULAFOY
		DEBOVE
		LANDOUZY
		GRANCHER
Maladies des enfants		JOFFROY
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux		LE DENTU
Clinique chirurgicale	}	TERRIER
		BERGEN
		RECLUS
Clinique ophtalmologique		DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires		ALBARRAN
Clinique d'accouchements	}	N...
		PINARD
Clinique gynécologique		POZZI
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON
Clinique thérapeutique		ALBERT ROBIN

Agrévés en exercice.

MM.			
AUVRAY	DESGREZ	LEGRY	PROUST
BALTHAZARD	DUPRE	LEGUEU	RENON
BRANCA	DUVAL	LEPAGE	RICHAUD
BEZANCON	FAURE	MACAIGNE	RIEFFEL, chef
BRINDEAU	GOSSET	MAILLARD	des travaux anat.
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MARION	TEISSIER
CARNOT	JEANSELME	MAUCLAIRE	THIROLOIX
CLAUDE	LABBE	MERY	VAQUEZ
CUNEO	LANGLOIS	MORESTIN	WALLICH
DEMELIN	LAUNOIS	POTOCKI	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PREMIER MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GUINARD

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RECLUS

Membre de l'Académie de Médecine

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR GUINARD

Hospice de Bicêtre 1900-1901

EXTERNAT

Première année

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBARRAN

Hôpital Hérold

Deuxième année

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYON

Hôpital Necker

Troisième année

MONSIEUR LE DOCTEUR GUINARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DELBET

Maison Dubois

Quatrième année

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NETTER

Hôpital Trousseau

MONSIEUR LE DOCTEUR AUVARD

Maternité de l'Hôpital Saint-Louis

Cinquième année

MONSIEUR LE DOCTEUR CAUSSADE

Hôpital Tenon

A MES AUTRES MAÎTRES

MESSIEURS LES DOCTEURS HIRTZ,
P. DUVAL, LEGUEU, POTOCKI, LAUNAY,
MORESTIN, J. RENAULT.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

THYMOL CAMPHRÉ

Comme agent de fonte des Fongosités tuberculeuses

INTRODUCTION

Après le cri d'alarme jeté par notre maître, M. le D^r Guinard, sur l'emploi du naphthol β camphré, comme liquide modificateur des abcès froids, et malgré le très intéressant plaidoyer du D^r Désesquelle, montrant que l'on possédait en ce produit un merveilleux antiseptique devant être manié seulement avec très grande prudence, il n'en est pas moins resté dans l'esprit de quelques-uns une défiance bien légitime, si l'on s'en rapporte à deux observations entre autres celles, des D^{rs} Ménard et Grosjean de Berck, où, sans faute opératoire, telle l'injection dans une veine et avec des doses tout

à fait minimes, un quart de centimètre cube dans un cas, on eut à déplorer des intoxications graves.

Notre excellent ami, le Dr Calvé, assistant à l'hôpital maritime de Berck, ayant remarqué les bons résultats obtenus dans le service de son maître, M. le Dr Ménard, par l'emploi du thymol camphré, nous conseilla de rechercher sur le lapin et le cobaye la toxicité de ce produit et de comparer les équivalents toxiques avec ceux trouvés pour le naphthol β camphré par MM. les Drs Désesquelle Le Gendre, Lemaire, Baylac, Gouzy.

Que le Dr Calvé reçoive ici nos meilleurs remerciements pour nous avoir facilité la partie expérimentale et guidé de ses judicieux conseils. Que M. le Dr Ménard, chirurgien de l'hôpital maritime, veuille bien accepter l'hommage de notre respectueuse gratitude pour l'amabilité avec laquelle il nous a reçu dans son service et l'intérêt qu'il a porté à notre modeste travail.

ÉTUDE CHIMIQUE DU THYMOL CAMPHRÉ (1)

« En septembre 1888, M. Désesquelle signala dans les *Archives de Pharmacie*, la propriété que possèdent le camphre et les naphthols mélangés ensemble de produire un liquide analogue au phénol camphré. Cette découverte l'amena par une simple déduction à constater que cette action du camphre est applicable à tous les corps de la classe des phénols. On n'obtient il est vrai, des produits liquides à la température ordinaire, qu'avec un certain nombre de phénols.

Ainsi, parmi les corps appartenant à cette classe, les uns, comme le phénol ordinaire qui fond à + 42 degrés, le salol à + 43 degrés, le thymol à + 45 degrés, le naphtol à + 94 degrés, la résorcine à + 119 degrés, le pyrogallol vers 115 degrés, le naphtol β vers 123 degrés, entrent en fusion à la température ordinaire lorsqu'on les associe au camphre en certaines proportions ; les autres, comme l'acide salicylique fusible à + 155 degrés, l'hydroquinone à

1. Désesquelle, *in* thèse Reboul, Paris, 1889.

+ 177 degrés, le tannin à + 210 degrés, l'acide gallique à + 220 degrés, n'entrent en fusion qu'à la condition de chauffer le mélange.

Le problème à résoudre est de savoir si les phénols camphrés constituent des mélanges ou des combinaisons. M. Désesquelle est porté à croire que les phénols camphrés se comportent à la façon des alliages et sont de véritables combinaisons tenant en dissolution un excès de l'un ou de l'autre des composants.

« Les phénols camphrés sont aussi des combinaisons très peu stables comme les alliages. La décomposition a lieu même à la température ordinaire ; le camphre mis en liberté s'évapore et le phénol cristallise. Mais cette décomposition n'aurait pas lieu en vase clos, c'est donc là un phénomène de dissociation. »

PROPRIÉTÉS DU THYMOL CAMPHRÉ

Le thymol camphré est un liquide onctueux au toucher, de densité = à 0,957, insoluble dans l'eau, soluble dans les huiles, l'alcool, l'éther, le chloroforme.

Exposé à l'air libre il se teinte légèrement en jaune mais ne se décompose pas comme le naphtol camphré ; il paraît donc plus fixe que le naphtol β camphré.

PRÉPARATION DU THYMOL CAMPHRÉ

Camphre..... 200 grammes

Thymol..... 100 grammes

Il suffit de mettre les deux substances dans un flacon et d'agiter de temps en temps pour obtenir un liquide ; en chauffant doucement on obtient une fusion plus rapide. Filtrer et conserver le liquide obtenu dans des flacons en verre jaune.

1 centimètre cube de thymol ainsi préparé contient :

0 gr. 638 de camphre

0 gr. 319 de thymol.

Telle est la formule, absolument comparable à celle du naphtol β camphré, établie par M. le D^r Désesquelle (1), d'après laquelle est préparé le thymol camphré employé depuis 1898 dans le service de M. le D^r Ménard à l'hôpital maritime de Berck. Nous nous permettons de faire remarquer qu'il est possible de préparer nombre d'autres thymols camphrés, le mélange de 100 grammes de thymol et de 40 grammes de camphre donnant un liquide absolument

1.

Préparation du naphtol camphré.

Camphre..... 200 grammes.

Naphtol β 100 grammes.

Pulvériser finement chaque substance, chauffer doucement le mélange jusqu'à fusion complète ; filtrer et conserver le liquide obtenu dans des flacons en verre jaune bien bouchés.

comparable au précédent, si l'on a le soin de solubiliser à chaud par deux fois.

Cette constatation nous paraît avoir quelque valeur, car ainsi qu'il résulte de nos expériences nous croyons que la toxicité du thymol camphré est surtout due au camphre.

En effet, en recherchant les équivalents toxiques du thymol camphré sur les animaux, les phénomènes d'intoxication observés consistaient en secousses convulsives dans les membres, convulsions cloniques et toniques, clignement des paupières, mâchonnement, grincement des dents et paralysie des membres.

Or, voici les phénomènes observés par Kussner (cité par Manquat) dans l'intoxication par le thymol seul :

Chez les lapins, 2 grammes de thymol déterminent un abaissement de température de 1 degré, une diminution de fréquence de la respiration et une accélération du pouls. A doses toxiques la respiration et la circulation s'affaiblissent progressivement, les animaux tombent dans le coma et meurent *sans convulsions*.

Voici par contre la symptomatologie toxique du camphre :

Le camphre officinal produit de l'hypothermie, de l'accélération du pouls, avec accroissement de la tension sanguine, une sensation de chaleur généralisée de la tendance aux transpirations et si les doses sont plus élevées, des convulsions épileptoïdes à type

•

classique d'origine cérébrale ou bulbaire, puis des paralysies, le coma et la mort.

En résumé, il nous semble qu'il y aurait intérêt à rechercher la toxicité de ces mélanges à concentrations diverses, le mélange le moins riche en camphre étant le suivant :

Thymol.....	100 grammes.
Camphre.....	20 —

formant une masse pâteuse facilement soluble dans une petite quantité d'huile de vaseline.

ACTION DU THYMOL CAMPHRÉ

C'est à un point de vue tout spécial, comme agent de fonte des fongosités tuberculeuses que nous avons étudié le thymol camphré et les résultats que nous avons observés font de ce corps un agent thérapeutique d'une haute valeur.

Car c'est un cas qui se montre fréquemment qu'un abcès froid produit par une carie osseuse ou par ramollissement d'une gomme ou d'une adénite tendue par sa marche progressive, à ulcérer la peau et à créer une fistule très préjudiciable sans que la ponction puisse retarder en quoi que ce soit cette éventualité, le contenu de l'abcès étant constitué par des fongosités trop épaisses pour pouvoir s'engager dans la lumière du trocart. Le thymol camphré produit dans ces cas de bons résultats et qu'aucun des liquides modificateurs jusqu'ici employés, si ce n'est le naph-tol β camphré, n'est capable de réaliser.

Il est à ce point de vue deux actions particulières du thymol camphré :

1° Une action immédiate permettant d'évacuer rapidement un abcès fongueux, ou du moins, de diminuer, dans une certaine mesure, la tension de la

poche et d'éviter ainsi la fistule toujours très grave au niveau même de l'abcès.

2° Une action médiate qui fait que le thymol camphré détermine des changements caractéristiques dans le contenu de l'abcès au bout de quelques jours, trois à six jours en moyenne. La ponction ramène alors un liquide visqueux, de couleur chocolat, à odeur nettement camphrée et sortant sous une légère pression.

Cette transformation des fongosités en un liquide pâteux se produit *in vitro* et on note au bout de quelque temps, après immersion dans le thymol camphré, le résultat suivant : la fongosité se gonfle, les graisses s'émulsionnent, et finalement le tout forme un liquide visqueux, ne s'attachant plus aux parois du tube.

Il est encore une particularité à signaler, c'est la fermeture des petites fistules observées après les ponctions d'abcès où l'on a injecté du thymol camphré, presque jamais ne se montre de l'ensemencement du trajet qui permet, les jours suivants, de vider le reste de l'abcès par l'orifice ainsi formé. La fermeture s'obtient en quelques jours sans trace d'induration.

TECHNIQUE DE LA PONCTION ET DE L'INJECTION

La technique à suivre pour pratiquer la ponction est simple. On la fait à l'aide d'un trocart ordinaire, le plus gros de l'appareil Potain. L'aspirateur est, en général, superflu. Il faut avoir soin de se munir d'un mandrin à extrémité mousse afin de déboucher le trocart, s'il est obstrué par des fongosités et de stériliser minutieusement l'instrument en le faisant bouillir dans de l'eau additionnée de borate de soude.

Le champ opératoire devra être préparé avec grand soin : brossage de la peau au savon, puis alcool et éther. Les mains de l'opérateur devront également être longtemps savonnées, puis passées à l'alcool et au sublimé. « Il faut prendre autant de précautions que pour une laparotomie. » (Kirmisson).

Cela fait, après avoir bien délimité l'abcès, il faut choisir le point où devra être enfoncé le trocart. Ce point n'est pas indifférent : il doit être situé dans une zone dépassant les limites de l'abcès, de façon que le trocart, avant de pénétrer dans la poche, chemine à travers des tissus sains ; ce point doit, enfin, être situé à la partie haute et non déclive de la poche ;

ces précautions ont pour objet d'éviter ainsi la fistule secondaire.

On enfonce alors le trocart en deux temps ; on perce d'abord la peau, puis on se dirige ensuite, lentement, vers la poche de façon à sentir le moment où elle est perforée. Cette sensation est très caractéristique et facile à percevoir.

On enlève alors le mandrin perforateur, ne laissant que la gaine. Le liquide s'écoule alors plus ou moins facilement. Cependant, et il faut s'en souvenir pour ne pas s'exposer à une déconvenue, la ponction ne donne aucun résultat : c'est une ponction blanche ; des fongosités, en grande abondance, bouchent la lumière du trocart et s'opposent à l'écoulement du liquide, et les tentatives faites pour le déboucher à l'aide du mandrin mousse restent infructueuses.

Dans ce cas on introduit dans la poche de 2 à 4 centimètres cubes de thymol camphré ; sous l'action de ce liquide, les fongosités se ramollissent, se liquéfient et en malaxant l'abcès par de douces pressions on arrive à vider une partie du contenu, sinon on laisse le liquide, et cinq ou six jours après, une nouvelle ponction peut être pratiquée avec succès.

Lorsque la poche est complètement vidée, une certaine quantité du liquide modificateur, 1 à 2 centimètres cubes, doit y être injectée et dont on cherche à retirer la plus grande partie au bout d'un certain temps.

Nous conseillons l'emploi d'une seringue en verre (type Luër) d'une capacité de 10 centimètres cubes.

Elle est facile à stériliser et ne s'encrasse pas, elle peut servir de plus à faire une légère aspiration.

Une dernière précaution est à prendre au moment de retirer le trocart : il faut avoir soin d'en obstruer l'embouchure avec le pouce, ou mieux d'introduire le mandrin mousse, de façon que les dernières gouttes de pus qu'il contient n'ensemencent pas le trajet qu'il parcourt dans son mouvement de retrait.

On place enfin sur l'orifice cutané une rondelle de gaze stérilisée que l'on fixe avec du collodion.

Dans le cas d'adénite tuberculeuse à l'état de crudité, on injecte à l'intérieur du ganglion à l'aide d'une seringue en verre, de quelques gouttes à 1 centimètre cube de thymol camphré. Il faut avoir soin de ne pas injecter sous une forte pression. L'injection n'est pas douloureuse. Le soir le malade a une légère poussée fébrile, le ganglion devient un peu douloureux et le lendemain on constate qu'il s'est enflammé et a augmenté de volume, on perçoit de la fluctuation. Parfois ce n'est qu'au bout de deux ou trois injections interstitielles que le ganglion se ramollit suffisamment, la conduite à suivre est alors la même que précédemment.

Il est ainsi possible sans cicatrice aucune de faire disparaître, dans un délai assez long il est vrai, des adénites dans des régions où la cicatrice consécutive à une opération et plus encore celle consécutive à une fistule spontanée sont si redoutées des malades, ces dernières se recouvrant quelquefois de productions chéloïdiennes.

RÉSULTATS CLINIQUES

Dans le service de M. le Dr Ménard à l'hôpital maritime de Berck, le thymol camphré est employé exclusivement comme agent de ramollissement des fongosités depuis l'année 1898.

Dans les deux salles d'abcès, Cazin et Perrochaud, nous avons relevé plus de 1.500 injections de thymol camphré, nombre d'autres ont été pratiquées dans les autres salles sans être consignées sur des registres spéciaux.

Pendant cette période de neuf ans, nous n'avons relevé aucun cas d'intoxication même légère, car les vomissements notés quelquefois ne doivent pas, suivant nous, être comptés comme signes d'intoxication.

Nous devons à la vérité de relater un cas d'intoxication grave, le seul, que nous tenons de M. le Dr Ménard, accident observé dans sa pratique personnelle, mais dans ce cas il y a eu pénétration directe du thymol camphré dans le système veineux et l'intoxication fut immédiate sans cependant être suivie de mort.

Il s'agissait d'un coxalgique adulte présentant

dans la région trochantérienne une masse pâteuse prise par M. le D^r Ménard pour une collection fongueuse.

M. le D^r Ménard pratique, sans méfiance aucune, une injection de thymol camphré de 2 centimètres cubes avec une seringue de Pravaz. A peine l'injection terminée le malade porte ses mains à sa poitrine : « J'étouffe, je suis fou, je vais mourir », s'écrie-t-il, et présente ensuite un délire de parole. M. Ménard incise alors la région et ne trouve qu'un épaissement cellulaire sans trace de fongosités. Le malade se rétablit au bout d'une heure et ne présenta plus par la suite aucun symptôme inquiétant.

La production rapide des accidents prouve jusqu'à l'évidence que l'injection avait pénétré au moins en partie dans une veine, le thymol camphré se conduisant ainsi comme tout liquide non miscible aux liquides de l'organisme introduit dans le système circulatoire.

PRÉCAUTIONS A PRENDRE DANS LES INJECTIONS DE THYMOL CAMPHRÉ ET DOSES A EMPLOYER

Le thymol camphré étant un antiseptique doué de propriétés énergiques, et de plus les petites doses produisant des effets satisfaisants, il n'est pas nécessaire d'en injecter des quantités considérables et de tomber dans les errements qu'a signalé M. le Dr Désesquelle à propos du naphtol camphré.

Ainsi, même pour un abcès volumineux il ne faut pas dépasser 2 à 4 centimètres cubes et se contenter, dans les abcès moindres et dans les adénites de faible volume, d'injecter 1 centimètre cube et même beaucoup moins.

A cet égard il faut éviter l'injection sous forte pression, quelques gouttes suffisant à amener le ramollissement d'un ganglion tuberculeux au bout de quelques jours et à permettre ainsi l'emploi d'une quantité un peu plus forte.

Il faut de même prendre toutes les précautions d'usage pour ne pas pousser directement l'injection dans une veine, les accidents survenant alors rapi-

dement comme dans le cas de M. le D^r Ménard que nous avons relaté plus haut.

Enfin dans un abcès se vidant bien et dont les dernières parties sont fortement teintées de sang ou même constituées par du sang pur, il est inutile et dangereux d'injecter du thymol camphré, ce liquide modificateur ayant montré sa principale action dans le ramollissement des fongosités.

« Je constatai, dit M. Quénu (1) à propos du naph-tol camphré, que lessignes d'intoxication survenaient surtout dans les cas où l'évacuation du pus s'était à la fin accompagnée de l'écoulement de sang, comme cela arrive si souvent pour les abcès froids. J'en conclus qu'en pareil cas la rupture des vaisseaux à la surface de la poche était la cause principale de l'absorption rapide du toxique. »

En résumé, en observant les précautions que nous venons d'énumérer on peut être certain d'être à l'abri d'une intoxication.

1. Société de chirurgie, 18 mai 1904.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Nous avons recherché sur le lapin et le cobaye les équivalents toxiques du thymol camphré, nous attachant principalement à l'équivalent toxique sous-cutané qui nous a paru beaucoup plus démonstratif que l'équivalent intra-péritonéal, l'absorption dans ce dernier cas étant trop marquée et ne répondant pas à l'emploi clinique de ce modificateur.

Nous ne nous sommes pas attaché à rechercher l'équivalent toxique intra-veineux du thymol camphré, estimant que ce corps de même que le naphthol β camphré amenait la mort par cette voie, beaucoup plus par suite de l'état liquide de ces modificateurs non miscibles au sang que par suite de leur toxicité propre. En effet nous avons pu déterminer une mort rapide chez un lapin de 2 kilogr. 100 en injectant dans la veine marginale de l'oreille $\frac{2}{3}$ de centimètre cube d'huile de vaseline.

Il est un fait que nous voulons signaler, c'est la résistance de plus en plus marquée des animaux au thymol camphré lorsqu'on a la précaution de leur injecter au début des doses faibles, en laissant entre les injections un intervalle de quelques jours, et en

graduant progressivement la dose ; nous avons pu de cette façon injecter à des cobayes et à des lapins des doses fortes et même supérieures à l'équivalent toxique sans que la mort s'ensuive.

Après quelques expériences préliminaires nous montrant de façon certaine la toxicité moindre du thymol camphré par rapport au naphthol β camphré, nous avons commencé à injecter les doses amenant la mort avec le naphthol camphré (1).

1. Toutes les expériences qui vont suivre ont été faites en collaboration avec M. Pénard, interne à l'hôpital maritime de Berck, à qui nous adressons nos plus vifs remerciements.

RECHERCHE DE L'ÉQUIVALENT TOXIQUE PAR LA VOIE SOUS-CUTANÉE

Expérience de M. Lemaire avec le naphthol camphré

M. Lemaire fait à un lapin de 2 kilogr. 140 une injection sous-cutanée de 2 cmc. 1/2 de naphthol β camphré par kilogramme d'animal.

Dix-sept minutes après, première attaque convulsive.

Deuxième crise, quatre minutes après, l'animal reste ensuite douze minutes sans nouvelle crise, mais elles reprennent nombreuses et assez intenses avec opisthotonos, contraction des mâchoires, convulsions cloniques et toniques bilatérales, hypothermie au moment des convulsions, dyspnée s'accroissant avec les dernières convulsions qui sont plus rapprochées que les premières, mort une heure trois quarts après l'injection.

Autopsie. — Poumon un peu congestionné, cœur, foie, rate paraissent normaux, la vessie contient de l'urine non hématurique donnant les réactions du naphthol camphré.

EXPÉRIENCE I

(Identique comme dose à la précédente)

Lapin de 2 kilogr. 290

Injection sous-cutanée de 2 cmc. 5 de thymol camphré par kilogramme d'animal.

Injection facile sans que l'animal cherche à se débattre et sans formation de boule d'œdème.

Immédiatement après l'injection, émission d'urine et de matières fécales.

A deux ou trois reprises, pendant la première heure, évacuation d'urine et de fèces, légère excitation, quelques mouvements d'abaissement et de relèvement des paupières.

Aucun autre phénomène morbide, inappétence pendant le reste de la journée. Survie.

EXPÉRIENCE II

Lapin de 2 kilogr. 070

Injection sous-cutanée de 3 cmc. 5 de thymol camphré par kilogramme d'animal.

25 minutes après abaissement rythmé des paupières, secousses convulsives dans les pattes antérieures puis postérieures, l'animal se dresse ensuite sur ses pattes antérieures contracturées, renverse fortement la tête en arrière et

présente de nombreux mouvements convulsifs des lèvres.
Durée quarante cinq secondes.

Des mouvements d'abaissement et de relèvement des paupières marquent la fin de la crise, le lapin revient graduellement à sa position première et se met à manger.

10 minutes après la première crise, convulsions cloniques et toniques dans les pattes antérieures, projection de tout le corps en avant, puis mouvements des lèvres.

5 minutes après, nouvelle crise plus marquée que la précédente mais présentant la même symptomatologie et suivie d'une dizaine d'attaques convulsives se succédant à intervalles de plus en plus espacés.

Pendant la deuxième et la troisième heures quelques secousses dans les pattes, avec clignement des paupières.

L'animal se déplace facilement sans aucune parésie des membres.

Inappétence toute la journée. Survie.

EXPÉRIENCE III

Lapin de 2 kilogr. 100

Ayant déjà reçu quatre jours auparavant une injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes de thymol camphré par kilogramme sans présenter autre chose que de l'abaissement rythmé des paupières.

Injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes de thymol camphré par kilogramme d'animal.

L'animal présente, quarante minutes après, quelques mouvements d'abaissement et de relèvement des paupières, des contractions des muscles des mâchoires avec grincement des dents, légère excitation.

Inappétence pendant la journée, en très bon état les jours suivants.

Cinq jours après l'animal est sacrifié par une injection dans la veine marginale de l'oreille de deux tiers de centimètre cube d'huile de vaseline.

Trois minutes après, l'animal tombe sur le flanc, tirage épigastrique intense, mouvements désordonnés des pattes, mort en trois minutes.

Autopsie. — Au niveau de l'injection sous-cutanée, légère teinte rosée des aponévroses, odeur encore nette de camphre.

EXPÉRIENCE IV

Lapin de 2 kilogr. 350

Injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de thymol camphré par kilogramme d'animal.

Dix minutes après l'injection on note de l'abaissement et du relèvement des paupières.

20 minutes après l'injection, secousses convulsives dans les pattes postérieures et antérieures. Puis l'animal se dresse sur ses pattes antérieures contracturées au maximum, la tête fortement renversée en arrière, mouvements convulsifs très rapides dans les lèvres, contracture des mâchoires

avec grincement des dents. Des mouvements rythmés des paupières annoncent la fin de la crise et l'animal revient doucement à sa position première.

Durée : une minute.

Vingt minutes après la première crise, nouvelle attaque convulsive suivie à intervalle de cinq minutes environ d'une douzaine de crises présentant absolument le même tableau que la première.

A partir de ce moment l'animal est complètement allongé, la tête à plat sur le sol entre ses pattes antérieures étendues en avant et écartées du tronc au maximum.

Respiration ralentie, superficielle.

On ne remarque plus alors que des secousses convulsives dans les pattes avec du grincement des dents et de l'abaissement rythmé des paupières.

L'animal ne peut plus se tenir sur ses pattes et retombe sur le flanc quand on le soulève.

Mort douze heures après l'injection.

Autopsie. — Incision de la peau dans la région de l'injection sous-cutanée.

Odeur fortement camphrée, dépôt pulvérulent de camphre infiltrant le tissu cellulaire sous-cutané de toute la région du flanc.

Congestion du foie et des reins.

C'est chez le cobaye que nous avons cherché principalement l'effet produit par des doses progressivement croissantes de thymol camphré en injections sous-cutanées et les résultats que nous avons obtenus nous semblent démonstratifs.

EXPÉRIENCE I

Cobaye de 680 grammes.

Reçoit en injection sous-cutanée 2 cmc. 5 de thymol camphré par kilogramme d'animal.

Excitation assez marquée, clignement rythmé des paupières, évacuation d'urine et de fèces à plusieurs reprises, un peu d'inappétence.

Trois jours après, nouvelle injection sous-cutanée de 4 centimètres cubes de thymol camphré par kilogramme.

Même symptomatologie que précédemment, un peu de paresse de la patte postérieure gauche, l'injection ayant été faite au niveau de la cuisse.

Trois jours après, injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de thymol camphré par kilogramme.

On note quelques mouvements convulsifs des lèvres, des mouvements d'abaissement et d'élévation des paupières, la patte postérieure gauche est contracturée.

Trois jours après, quatrième et dernière injection de 10 centimètres cubes par kilogramme d'animal. Quelques mouvements convulsifs des pattes antérieures, un peu de somnolence, inappétence le premier jour, survie, amaigrissement.

EXPÉRIENCE II

Cobaye de 570 grammes.

Injection sous-cutanée de 3 cmc. 5 de thymol camphré par kilogramme

Légère excitation, quelques mouvements convulsifs des lèvres, abaissement rythmé des paupières.

Trois jours après, injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes de thymol camphré par kilogramme d'animal.

Quelques secousses convulsives dans les pattes antérieures et dans le train postérieur, secousses convulsives dans les lèvres et les paupières.

Survie.

EXPÉRIENCE III

Cobaye de 480 grammes.

Injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes de thymol camphré par kilogramme.

Légers symptômes d'intoxication.

Trois jours après, injection sous-cutanée de 4 cmc. 5 par kilogramme.

Secousses convulsives dans les pattes antérieures et postérieures, excitation plus marquée, clignement fréquent des paupières.

Trois jours après, injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes par kilogramme. Mêmes symptômes que précédemment. Inappétence le premier jour. Survie.

RECHERCHE DE L'ÉQUIVALENT TOXIQUE INTRA-PÉRITONÉAL

*Expérience de MM. Désesquelle et Le Gendre
avec le naphtol camphré*

Un chien de 15 kilogrammes reçut en injection intrapéritonéale 3 centimètres cubes de naphtol camphré, soit un peu plus de 3 grammes. Cette dose provoqua au bout de quelques minutes des convulsions épileptoïdes avec opisthotonos et tremblement des membres et des vomissements. Cette période d'excitation dura une dizaine de minutes et fut suivie d'hypothermie.

Le chien refusa toute nourriture et mourut trente-cinq heures après l'injection. A l'autopsie on ne trouva que des taches hémorragiques sur tous les viscères abdominaux.

*Expérience de M. Lemaire avec le naphtol camphré.
Lapin de 2 kgr. 330.*

Injection intra-péritonéale de 1 cmc. 5 de naphtol camphré par kilogramme d'animal.

Premier accès huit minutes après : durée une demi-minute environ ; début par du clignement des paupières et de l'opisthotonos très marqué, contraction des mâchoires, convulsions épileptoïdes dans les membres.

Trois minutes après le premier accès, nouvelles convulsions des membres plus accentuées et d'une durée plus longue : cloniques et toniques.

Deux minutes après, troisième crise suivie d'une douzaine d'attaques convulsives se succédant à un intervalle de plus en plus rapproché, l'animal s'est couché sur le flanc la tête raidie en arrière, les pattes de derrière se convulsant violemment par instant ; à d'autres moments ce sont les pattes antérieures qui, se croisant les unes sur les autres, sont agitées cloniquement ; très léger écoulement nasal muqueux et lanchâtre ; respiration irrégulière dyspnéique pendant les accès, accélération cardiaque vers la fin des crises,

Diminution progressive des mouvements respiratoires et cardiaques. Mort trente-cinq minutes après l'injection.

Autopsie. — Sérosité blanchâtre assez abondante dans l'abdomen ; différents organes à peu près normaux ; vessie vide d'urine ; pas de caillots sanguins, ni de méthémoglobine.

EXPÉRIENCE I

(Identique comme dose à la précédente)

Lapin de 2 kilog. 450.

Injection intra-péritonéale de 1 centimètre cube 1/2 de thymol camphré par kilogramme d'animal. Quinze minutes après, émission d'urine et de fèces, excitation marquée. Au bout d'une demi-heure apparaissent des mouvements d'abaissement et d'élévation des paupières se montrant d'une façon irrégulière et qui constituent le seul symptôme observé pendant la journée.

Inappétence le premier jour, survie⁹, amaigrissement.

EXPÉRIENCE II

Lapin de 2 kilogr. 070.

Injection intra-péritonéale de 2 cmc. $1/2$ par kilogramme d'animal.

Immédiatement après l'injection émission d'urine et de fèces.

Vingt minutes après, mouvements d'élévation et d'abaissement des paupières ; légère dyspnée.

Cinq minutes après, secousses convulsives dans les pattes antérieures, puis dans les pattes postérieures avec mouvements des lèvres. Cette crise convulsive est suivie à intervalles inégaux d'une demi-douzaine d'autres absolument analogues et d'une durée moyenne de une minute chacune.

L'animal reste alors étendu, les pattes antérieures étalées en avant, on ne note plus que quelques clignements des paupières. Aucune paresse des membres.

Dix heures après l'injection, la mort est déterminée par l'injection dans la veine marginale de l'oreille de $1/2$ centimètre cube de thymol camphré.

Presque immédiatement après, l'animal tombe sur le flanc, secousses convulsives très marquées, tête renversée en arrière au maximum, corps incurvé en arc, tirage épigastrique intense, mort en trois minutes.

Autopsie. — Odeur de camphre à l'ouverture du péritoine.

10 centimètres cubes environ de liquide louche huileux dans le péritoine. Dépôt pulvérulent de camphre.

Injection de la séreuse péritonéale.

Foie et reins congestionnés.

EXPÉRIENCE III

Lapin de 2 kilogr. 600

Injection intra-péritonéale de 3 centimètres cubes de thymol camphré par kilogramme d'animal.

Cinq minutes après on note de l'abaissement et du relèvement des paupières.

Emission d'urine et de fèces

Vingt minutes après, mouvements des lèvres pendant 1 minute environ puis clignement des paupières. Alors apparaissent des secousses convulsives dans les pattes antérieures et postérieures. Puis l'animal se dresse sur ses pattes antérieures contracturées, la tête fortement rejetée en arrière, les oreilles dressées et la crise se termine par des mouvements rapides des lèvres, de la contracture de la mâchoire se traduisant par du grincement des dents très énergique, du clignement des paupières. Une fois la crise finie, l'animal revient insensiblement à sa position première.

Dix minutes après le premier accès, nouvelle crise convulsive, l'animal roule sur lui-même plusieurs fois, puis se redresse et présente des secousses convulsives dans tous les membres.

Le tableau de la crise est identique à la précédente.

Cinq minutes après, un choc extérieur détermine une nouvelle crise très intense avec projection de tout le corps en avant.

A partir de ce moment une quinzaine d'attaques convulsives se succèdent irrégulièrement, l'animal se couche sur le flanc les pattes complètement étendues.

La respiration est très ralentie et superficielle, 56 à la minute. Mort 2 h. 20 après l'injection.

Autopsie. — Odeur de camphre très marquée à l'ouverture du péritoine.

Dépôt pulvérulent de camphre dans tout l'abdomen, sous le foie en particulier et à la face postérieure de l'estomac.

15 centimètres cubes environ de liquide louche huileux dans le péritoine.

Foie et reins très congestionnés.

EQUIVALENTS TOXIQUES DU THYMOL CAMPHRÉ

Ainsi qu'il résulte de nos expériences :

L'équivalent toxique par la voie sous-cutanée est de 6 centimètres cubes par kilogramme d'animal.

Par la voie intra-péritonéale, l'équivalent toxique est de 3 centimètres cubes par kilogramme d'animal.

Voici les équivalents toxiques trouvés par MM. Désesquelle, Le Gendre, Lemaire, Baylac et Gouzy pour le naphthol camphré (1).

« Baylac et Gouzy ont évalué à 2 centimètres cubes l'équivalent toxique du naphthol β camphré injecté au cobaye par la voie sous-cutanée. D'après Le Gendre, cet équivalent serait de 2 centimètres cubes et demi chez le lapin et le cobaye. Ce chiffre concorde avec celui trouvé par Lemaire.

« Baylac fixe à un centimètre cube et Gouzy à deux tiers de centimètre cube l'équivalent toxique du naphthol β camphré, en injection intra-péritonéale. D'après leurs expériences, MM. Désesquelle et Le

1. Désesquelle, in *Archives Générales de Médecine*, 10 janvier 1905.

Gendre évaluent l'équivalent toxique par la voie intra-péritonéale à un quart ou un cinquième de centimètre cube environ par kilogramme d'animal.

*Tableau comparatif des équivalents toxiques
par kilogramme d'animal*

Voie sous-cutanée Thymol camphré, 6 c. c.	Voie intra-péritonéale 3 c. c.
Naphtol camphré, de 2 cc. à 2 cc. $\frac{1}{2}$	de $\frac{1}{5}$ de cc. à $\frac{1}{4}$ de cc. à 1 cc. $\frac{1}{2}$

En résumé le thymol camphré est un liquide beaucoup plus maniable que le naphtol camphré, sa toxicité étant environ deux fois plus faible.

Employé aux doses que nous avons fixées, on reste bien en deçà de la dose toxique et un accident n'est pas à redouter si l'on prend les précautions que nous avons énoncées plus haut.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

La proportion de camphre étant absolument la même dans les deux liquides modificateurs que nous avons comparés, naphtol camphré et thymol camphré, leur toxicité différente ne peut venir que de la substitution du thymol au naphtol β .

Or M. Bouchard a démontré que lorsqu'un animal a reçu 0 gr. 05 de naphtol par kilogramme il se produit des secousses convulsives.

Il faut injecter 0 gr. 08 de naphtol par kilogramme pour amener la mort, cette dose est donc l'équivalent toxique du naphtol β .

D'après Lewin et Pouchet la mort survient dans l'espace de deux heures et demie à douze heures chez le lapin après l'injection sous-cutanée de 1 gramme de naphtol.

D'après Manquat il faut 3 à 4 grammes de thymol en injection sous-cutanée ou 5 à 6 grammes par voie stomacale (Husemann) pour tuer un lapin.

La différence de toxicité de ces deux corps est assez grande, à peu près identique à celle que nous avons trouvée entre le thymol camphré et le naphtol cam-

phré, et paraît démontrer que le naphtol est l'élément le plus toxique du naphtol camphré.

Dans un même ordre d'idée, il nous a paru intéressant de relater la note de M. Sabouraud au sujet du danger des pommades au naphtol employées en friction sur la peau chez les enfants en bas âge.

*Note de M. Sabouraud, in thèse de Bouët
(Paris, 1895)*

« Dans le traitement de la gale de l'enfance, surtout dans la gale pustuleuse, la pommade d'Helmerich, même donnée à moitié dose de carbonate de potasse, cause assez souvent des lymphangites et le traitement est très douloureux quand la gale se complique d'impétigo et d'eczéma.

« On a songé à remplacer la pommade d'Helmerich dans le traitement de la gale pustuleuse de l'enfance et de l'adolescence par la pommade naphtolée à 1 ou à 5 o/o. Ce traitement presque aussi rapide que celui de la frotte vulgaire, paraît, chez les enfants tout au moins, provoquer des accidents d'intoxication de la dernière gravité, et cela, sans que l'on puisse incriminer ni la dose excessive de naphtol ni la surface trop étendue de l'application; il semble donc qu'il s'agisse d'une idiosyncrasie. La seule cause connue jusqu'alors capable de déterminer des accidents de cette nature est sans contre-dit l'âge du malade. En effet tous les accidents que

nous connaissons sont relatifs à la première enfance. Il faut donc proscrire d'une façon absolue le naphtol dans le traitement de la gale chez les enfants du premier âge. Nous le répétons, ces accidents sont à titre d'exception, mais comme ils ne peuvent être prévus, on ne doit pas se servir de ce médicament chez les petits enfants.

Deux observations démontrent d'une façon indiscutable la toxicité de la pommade naphtolée dans le jeune âge.

OBSERVATION I. — « Un enfant de dix-huit mois a la gale. On lui frictionne les deux bras avec de la pommade au naphtol à 1 o/o. Une heure après il est pris d'accidents convulsifs, on enlève aussitôt la pommade et l'on donne un bain, les convulsions cessent de suite.

Le lendemain on refait une application de pommade naphtolée et les convulsions réapparaissent.

On supprime le traitement par le naphtol et l'enfant ne présente plus dans la suite aucun accident toxique.

OBSERVATIONS II. — X..., âgé de trois ans, entre à l'hôpital avec une éruption de gale. On lui fait une application de pommade naphtolée à 1 o/o sur tout le corps.

Quelques instants après il présente des accidents convulsifs très intenses avec cyanose, contractures, refroidissement arrêt de la respiration : le petit malade meurt le jour même avec tous les symptômes de l'éclampsie vraie ».

De même Baatz, cité par Lewin et Pouchet rapporte qu'une friction faite avec 3 grammes d'un onguent naphtolé à 2 o/o amena la mort par néphrite chez un enfant.

CONCLUSIONS

1.° Parmi les différents liquides employés pour ramollir les fongosités tuberculeuses il est hors de doute que le naphthol β camphré et le thymol camphré sont les seuls qui aient une action réelle ; mais il nous semble que le thymol camphré mérite de prendre la place prépondérante, pour ne pas dire exclusive, pour les raisons suivantes :

a) La toxicité du thymol camphré est plus de deux fois moindre que celle du naphthol β camphré.

b) Il n'a jamais été observé ni signalé d'accidents avec l'emploi du thymol camphré.

2.° Comme la valeur antiseptique de ce liquide est très forte, les doses à employer doivent être faibles, d'autant plus que les petites doses donnent de très bons résultats.

Ainsi, il ne faut pas dépasser 2 à 4 centimètres cubes de thymol camphré en injection dans un abcès, même volumineux, et 1 centimètre cube ou 1/2 centimètre cube dans un ganglion tuberculeux.

3.° Il est nécessaire de ne jamais injecter sous pression et de prendre toutes les précautions pour ne pas pousser le liquide dans une veine.

4° A l'heure actuelle, le thymol camphré est le seul liquide ramollissant d'une façon réelle les fongosités tuberculeuse et dont l'emploi n'est pas dangereux si l'on reste dans les doses que nous avons énoncées plus haut.

Vu : Le Président de la thèse :
RECLUS

Vu : le Doyen :
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- Bouët (M^{lle})*. — Traitement des abcès tuberculeux de la coxo-tuberculose et du mal de Pott par les injections de naphtol camphré. Thèse de Paris, 1894.
- Desesquelle (Dr)*. — Archives générales de médecine, 10 janvier 1905. Toxicité et posologie du naphtol β camphré. Société de Thérapeutique, 25 janvier 1905.
- Gouzy*. — Contribution à l'étude du naphtol camphré. Thèse de Toulouse, 1898.
- Guinard (Dr)*. — Société de chirurgie, 11 mai 1904.
- Lemaire*. — Etude sur le naphtol camphré. Thèse de Bordeaux, 1903.
- Léwin et Pouchet*. — Traité de Toxicologie.
- Manquat*. — Traité de Thérapeutique.
- Reboul*. — Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose des os, des articulations et des synoviales tendineuses. De l'emploi des antiseptiques et en particulier du naphtol camphré. Thèse de Paris, 1889.
- Simon (Robert)*. — Accidents consécutifs à des injections de naphtol camphré. Société de thérapeutique, 25 janvier 1905.

